

- [7] Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992;305(6854):609-13.
- [8] Andersen AG, Jensen TK, Carlsen E, Jørgensen N, Andersson AM, Krarup T, *et al*. High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. *Hum Reprod*. 2000;15(2):366-72.
- [9] Bujan L, Auger J. Évolution temporelle et géographique des caractéristiques du sperme en France et dans le monde. *Quo vadis ? Bull Epidémiol Hebd*. 2012;(7-8-9):91-7.
- [10] Suzan F, Paty AC, Gomes Do Espirito Santo E. Cryptorchidies et hypospadias opérés en France chez le garçon de moins de 7 ans (1998-2008). *Bull Epidémiol Hebd*. 2012;(7-8-9):103-6.
- [11] Kudjawu Y, Danzon A, Bloch J. Évolution nationale et variations régionales du taux de patients opérés pour cancer du testicule en France, 1998-2008. *Bull Epidémiol Hebd*. 2012;(7-8-9):106-10.
- [12] Walschaerts M, Bujan L, Mieusset R, Thonneau P. Fertilité et cancer du testicule : une revue de la littérature. *Bull Epidémiol Hebd*. 2012;(7-8-9):110-4.
- [13] Quignot N, Barouki R, Lesné L, Lemazurier E, Jégou B. Mécanismes et enjeux de la perturbation endocrinienne. *Bull Epidémiol Hebd*. 2012;(7-8-9):115-9.
- [14] Garlantézec R, Multigner L. Revue de la littérature récente sur la relation entre l'exposition professionnelle, les anomalies de la fertilité et les troubles de l'appareil reproducteur. *Bull Epidémiol Hebd*. 2012;(7-8-9):119-24.
- [15] Leridon H, Slama R. The impact of a decline in fecundity and of pregnancy postponement on final number of children and demand for assisted reproduction technology. *Hum Reprod*. 2008;23(6):1312-9.
- [16] Joffe M. What has happened to human fertility? *Hum Reprod*. 2010;25(2):295-307.
- [17] Scheike TH, Rylander L, Carstensen L, Keiding N, Jensen TK, Stromberg U, *et al*. Time trends in human fecundability in Sweden. *Epidemiology*. 2008;19(2):191-6.
- [18] Slama R, Ducot B, Carstensen L, Lorente C, de La Rochebrochard E, Leridon H, *et al*. Feasibility of the current-duration approach to studying human fecundity. *Epidemiology*. 2006;17(4):440-9.
- [19] Tielemans E, Burdorf A, te Velde E, Weber R, van Kooij R, Heederik D. Sources of bias in studies among infertility clients. *Am J Epidemiol*. 2002;156(1):86-92.
- [20] Blondel B, Supernant K, Du Mazaubrun C, Bréart G; pour la Coordination nationale des Enquêtes nationales périnatales. Trends in perinatal health in metropolitan France between 1995 and 2003: results from the National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006;35(4):373-87.
- [21] Keiding N, Kvist K, Hartvig H, Tvede M, Juul S. Estimating time to pregnancy from current durations in a cross-sectional sample. *Biostatistics*. 2002;3(4):565-78.
- [22] Leridon H. Studies of fertility and fecundity: comparative approaches from demography and epidemiology. *C R Biol*. 2007;330(4):339-46.
- [23] Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, *et al*. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod*. 1991;6(6):811-6.
- [24] Karmaus W, Juul S, on behalf of the European Infertility and Subfecundity Study Group. Infertility and subfecundity in population-based samples from Denmark, Germany, Poland and Spain. *Eur J Public Health*. 1999;9(3):229-35.
- [25] Jensen TK, Joffe M, Scheike T, Skytthe A, Gaist D, Christensen K. Time trends in waiting time to pregnancy among Danish twins. *Hum Reprod*. 2005;20(4):955-64.
- [26] Joffe M. Time trends in biological fertility in Britain. *Lancet*. 2000;355(9219):1961-5.
- [27] Stephen EH, Chandra A. Declining estimates of infertility in the United States: 1982-2002. *Fertil Steril*. 2006;86(3):516-23.
- [28] Guzick DS, Swan S. The decline of infertility: apparent or real? *Fertil Steril*. 2006;86(3):524-6; discussion 534.
- [29] Leridon H. Stérilité et hypofertilité : du silence à l'impatience ? *Population*. 1991;46(2):227-47.
- [30] Olsen J, Rachootin P. Invited commentary: monitoring fecundity over time--if we do it, then let's do it right. *Am J Epidemiol*. 2003;157(2):94-7.
- [31] Andersen AG, Jørgensen N, Andersson AM, Carlsen E, Skakkebaek NE, Jensen TK, *et al*. Serum levels of testosterone do not provide evidence of selection bias in studies of male reproductive health. *Epidemiology*. 2000;11(2):232-4.
- [32] Moreau C, Bouyer J, Ducot B, Spira A, Slama R. When do infertile couples choose to seek medical help? *Fertil Steril*. 2010;93(3):737-44.
- [33] Moreau C, Bouyer J, Bajos N, Rodríguez G, Trussell J. Frequency of discontinuation of contraceptive use: results from a French population-based cohort. *Hum Reprod*. 2009;24(6):1387-92.

Évolution temporelle et géographique des caractéristiques du sperme en France et dans le monde. *Quo vadis ?*

Louis Bujan (bujan.l@chu-toulouse.fr)¹, Jacques Auger²

1/ Cecos Midi-Pyrénées, Hôpital Paule de Viguier, CHU de Toulouse et Groupe de recherche en fertilité humaine (EA3694, Université Paul Sabatier Toulouse III), Toulouse, France

2/ Cecos, Hôpital Cochin, Service d'histologie, embryologie, biologie de la reproduction, Paris, France

Résumé / Abstract

Depuis plus de 20 ans, la question de la baisse de la qualité du sperme chez l'homme reste débattue. Cette revue a pour objectif de faire le point sur les variations séculaires et sur les variations régionales des caractéristiques du sperme humain. Les études françaises réalisées au sein des Cecos (Centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains) ont participé à ce débat : une décroissance de la qualité du sperme chez les candidats au don de sperme a été mise en évidence, avec le temps, à Paris mais pas à Toulouse. Sur les 33 études rapportées dans cette revue, 16 montrent une diminution séculaire alors que cinq montrent une augmentation des caractéristiques du sperme. Des différences régionales dans les caractéristiques du sperme ont également été mises en évidence dans huit centres français comme dans d'autres régions du monde. Les variations géographiques sont mises en rapport avec l'exposition environnementale comme le suggèrent les études expérimentales, les données dans la faune sauvage et quelques études encore peu nombreuses chez l'homme. L'exposition à de multiples facteurs de risque reproductifs, environnementaux ou liés au mode de vie, est actuellement reconnue, imposant une recherche multidisciplinaire. Dans ce contexte, les auteurs discutent de l'intérêt de la mise en place d'une telle recherche, notamment prospective. Le réseau national des Cecos reste un outil unique pour faciliter de telles études et pour constituer un observatoire de la qualité du sperme en France. Des mesures de santé publique pourraient découler des résultats de tels travaux.

Secular and geographic variations of sperm characteristics in France and in the world. Quo vadis?

For more than 20 years, the question on the decrease in sperm quality in man has been discussed. The objective of this review is to sum up secular and regional variations of human sperm features. French studies, performed in CECOS centres (Center for the Study and Conservation of human Eggs and Sperm) have taken part in this debate. A decrease of sperm quality among sperm donors has been demonstrated over time in Paris but not in Toulouse. The results of 33 published studies showed a sperm decrease over time in 16 studies, and a sperm increase for 5. Moreover, regional variations have been highlighted in eight French centres as in other regions of the world. These variations in sperm parameters have been put in relation with environmental exposure to risk factors for spermatogenesis and sperm maturation as suggested from data of experimental studies, wildlife studies, and of the few human studies. Exposure to multiple, environmental and life style, reprotoxic risk factors is now recognised, and imposes multidisciplinary research. In this context, setting up such a kind of research, especially in prospective studies, is imperative. The national network of CECOS provides a unique tool to facilitate such studies, and to monitor the quality of sperm in France. This work could result in the implementation of important measures for public health.

Mots clés / Key words

Qualité du sperme, variations géographiques, environnement, reproduction, risque pour la spermatogénèse, variations séculaires / Semen quality, regional variations, environment, reproduction, risk factors, spermatogenesis, secular changes

Introduction

Depuis maintenant plus de 20 ans, la question de l'évolution de la qualité du sperme chez l'homme, ainsi que la question des facteurs causaux, sont débattues [1-5]. Plusieurs études font état d'une évolution temporelle, se traduisant par une altération des caractéristiques spermatozoïques au cours du temps, alors que d'autres, dans d'autres zones, ne montrent pas une telle évolution. Par ailleurs, des études de la faune sauvage indiquent des altérations de la fonction de reproduction mâle dans de nombreuses espèces, certaines de ces études mettant en évidence un lien avec des modifications environnementales [6;7]. Des pathologies de l'appareil génital de l'homme comme la cryptorchidie et l'hypospadias semblent en augmentation mais ces données sont aussi controversées [8]. Moins discutables est l'augmentation significative de l'incidence du cancer du testicule dans de nombreux pays développés, dont la France, au cours des dernières décennies (voir les articles de M. Walschaerts *et coll.*, et de Y. Kudjawa *et coll.* dans ce numéro). Dans ce contexte, le concept de syndrome de dysgénésie gonadique a été proposé par Skakkebaek [9]. Ce syndrome avait pour avantage de proposer une unicité causale aux différentes altérations pouvant être observées chez l'enfant ou l'adulte, mais son existence a été largement discutée et quelque peu nuancée, sinon mise en cause [4;5;10].

S'agissant de l'homme, la convergence de nombreux faits observés dans les espèces sauvages avec les résultats de plusieurs études épidémiologiques suggèrent une multicausalité à ces différentes pathologies, notamment le rôle associé de nombreux facteurs environnementaux et de style de vie lors de la mise en place et du développement de l'appareil génital en période périnatale, mais également lors de la puberté et au-delà. En France, plusieurs équipes se sont impliquées tant dans la recherche clinico-épidémiologique sur la santé reproductive de l'homme que dans la recherche expérimentale visant à mettre en évidence les possibles facteurs en cause et décrypter leurs mécanismes d'action cellulaires et moléculaires. Notamment, les Centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains (Cecos) ont été à l'origine de plusieurs études sur l'évolution temporelle et les différences géographiques des caractéristiques spermatozoïques.

Cette synthèse a pour principal objectif de faire le point sur les études publiées portant sur les modifications temporelles et géographiques de la qualité du sperme, et de discuter brièvement les stratégies de recherche qui permettraient d'étayer les faits et les possibles conséquences en termes de santé publique.

Évolution temporelle des caractéristiques du sperme

Si, dans les années 1970 aux États-Unis, une éventuelle diminution de la qualité du sperme avait été évoquée [11], ce n'est que près de 20 ans plus tard qu'une nouvelle étude [12] a amené, cette fois-ci, la communauté scientifique à considérer sérieusement cette question. Cette étude, se fondant sur 61 articles publiés entre 1938 et 1990 ayant rapporté les valeurs moyennes du volume de l'éjaculat et de

la concentration en spermatozoïdes, autorisait l'analyse de l'évolution temporelle de ces caractéristiques chez près de 15 000 hommes en bonne santé et/ou féconds. Carlsen et ses collègues de l'équipe du professeur Skakkebaek du *Righospitalet* de Copenhague montraient ainsi que, pendant la période considérée, la concentration des spermatozoïdes diminuait de 1% environ par an, de 113 millions/ml en moyenne dans les années 1930 à 66 millions/ml en moyenne 50 ans plus tard. Ce travail a été très discuté : de multiples biais concernant la sélection des sujets, l'hétérogénéité géographique des populations considérées (biais de confusion), l'erreur de mesure sur les caractéristiques spermatozoïques, ainsi que des aspects concernant la méthodologie statistique ont été évoqués [1]. L'étude fut par la suite réactualisée selon une méthodologie légèrement différente, avec l'inclusion de 40 publications supplémentaires portant sur une période plus longue [2]. Cette nouvelle étude incluant de nouvelles publications et prenant en compte l'origine géographique des sujets, confirmait la baisse de la concentration spermatozoïque aussi bien en Amérique du Nord qu'en Europe.

En France : les études des Cecos

Trois études ont été menées en France grâce aux données sur les caractéristiques du sperme de candidats au don de sperme dans les Cecos. Depuis 1973, les Cecos recrutent, suivant les mêmes critères, les hommes en bonne santé, ayant déjà prouvé leur paternité, volontaires pour effectuer des dons de sperme pour aider des couples dont le partenaire masculin est infertile à devenir parents. Il faut aussi noter l'emploi d'une méthodologie commune dans ces différents centres pour l'analyse du sperme.

La première étude a été réalisée par l'équipe du Cecos de Paris-Bicêtre qui entreprit, au milieu des années 1990, l'analyse des caractéristiques du sperme (1^{er} éjaculat) de 1 351 hommes candidats à un don de sperme dans ce centre entre 1973 et 1992 [13]. Une baisse significative de la concentration de spermatozoïdes, de l'ordre de 2,1% par an, était notée chez ces hommes féconds, de 89×10^6 /ml en 1973 à 60×10^6 /ml en 1992. Le nombre total de spermatozoïdes dans l'éjaculat, meilleur reflet du rendement de la spermatogenèse, diminuait d'un tiers au cours de la période d'étude. Il existait aussi une diminution significative du pourcentage de spermatozoïdes mobiles et du pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux. Grâce à une analyse multivariée (régression linéaire multiple), les auteurs de cette étude montraient par ailleurs que ce phénomène était négativement associé à l'année de naissance des hommes : à âge égal et délai d'abstinence sexuelle égal, plus les hommes étaient nés récemment, moins bonne était la qualité de leur sperme (effet cohorte de naissance). Par exemple, le modèle mettait en évidence une concentration en spermatozoïdes prédictible chez un homme âgé de 30 ans de 102×10^6 /ml s'il était né en 1945 et de 51×10^6 /ml s'il était né en 1962.

La seconde étude a été réalisée au Cecos de Toulouse où l'analyse des données concernant les donneurs de sperme a été réalisée suivant la même méthodologie que dans l'étude du Cecos de Paris-Bicêtre [14], avec la prise en compte

du seul premier éjaculat de chaque donneur. La population de candidats au don de sperme était du même type que lors de l'étude des donneurs parisiens. Contrairement à l'étude parisienne, il n'était pas observé de diminution temporelle de la concentration de spermatozoïdes pour ce groupe de 302 hommes féconds résidant dans le Sud-Ouest durant la période étudiée (1977-1992). Toutefois, la concentration moyenne de spermatozoïdes sur l'ensemble des périodes d'étude était notablement plus basse à Toulouse ($83,1 \pm 68,4 \times 10^6$ /ml) qu'à Paris ($98,8 \pm 73,5 \times 10^6$ /ml). Le rapprochement de ces deux études réalisées à partir de groupes d'hommes comparables dont le sperme était analysé avec une méthodologie proche suggérait l'existence de différences régionales de la production spermatozoïque.

La troisième étude, publiée très récemment, a analysé les caractéristiques du sperme des candidats donneurs ($n=1\ 114$) s'étant présentés au Cecos de Tours de 1976 à 2009 [15]. Cette analyse sur une période de 34 ans a mis en évidence une diminution du nombre de spermatozoïdes de 443,2 à 300,2 millions dans l'éjaculat. Par ailleurs, des diminutions qualitatives étaient également notées sur la même période, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles passant de 64 à 44% et le pourcentage de spermatozoïdes vivants de 88 à 80%. Des modifications du pourcentage des spermatozoïdes de morphologie normale et de certaines anomalies ont également été constatées, mais l'interprétation de ces résultats doit être prudente tant l'acuité dans la lecture de ces paramètres morphologiques peut évoluer avec l'entraînement, la formation des opérateurs au fur et à mesure des contrôles de qualité. Malgré l'absence d'analyse multivariée intégrant l'âge et le délai d'abstinence, cette étude est particulièrement intéressante par sa durée.

Un regroupement des données, relativement riches, des centres de la Fédération française des Cecos est en projet, ce qui permettrait de donner du poids à l'étude des variations séculaires et de décrire les évolutions géographiques sur le territoire français.

Les études dans le monde

Depuis le milieu des années 1990, une trentaine d'études rétrospectives dans des populations d'hommes variées ont été réalisées de par le monde. Le tableau 1 rapporte les travaux sur les variations temporelles de la production du sperme chez l'homme. Seize études montrent une diminution de la concentration des spermatozoïdes avec le temps, alors que 12 études ne montrent pas d'évolution significative et cinq études montrent une augmentation de la concentration des spermatozoïdes avec le temps. Les différences dans le type de populations recrutées, la taille des échantillons, les périodes d'études, la prise en compte ou non dans l'analyse de covariables reconnues pour moduler la concentration de spermatozoïdes chez l'homme, rendent difficile une interprétation synthétique. Néanmoins, le nombre d'études publiées témoigne de l'intérêt de la communauté scientifique pour ce sujet.

Tableau 1 Aperçu des études rétrospectives sur la qualité du sperme publiées depuis 1995 dans le monde : lieux, périodes d'étude, populations étudiées, facteurs d'ajustement, résultats principaux / *Table 1* Retrospective studies published on sperm characteristics worldwide since 1995: locations, study periods, populations, adjustment factors, and main results

Étude	Lieu	Période	Nombre d'hommes (nombre moyen/an)	Type de population*	Prise en compte des covariables âge, délai d'abstinence ¹	Concentration spermatozoïdes ²	Autres caractéristiques ³
Années 1960/1970							
Auger et coll., 1995 [13]	Paris (France)	1973-1992	1 351 (68)	CDSNS, pères	2	↓ ⁴	NS vol ↓mob ↓morph
Bujan et coll., 1996 [14]	Toulouse (France)	1977-1992	302 (19)	CDSNS, pères	2	NS	ND
Andolz et coll., 1999 [57]	Barcelone (Espagne)	1960-1996	22 759 (615)	INF	2	NS	↓vol ↑mob ↓morph
Vierula et coll., 1996 [58]	Turku (Finlande)	1967-1994	5 481 (196)	SFI et INF	2	NS	↓vol
Menchini Fabris et coll., 1996 [59]	Pise (Italie)	1970-1990	4 518 (215)	INF	0	↓	ND
Adamopoulos et coll., 1996 [60]	Athènes ⁵ (Grèce)	1977-1993	2 385 (88)	INF	1	↓ ¹⁰	ND
Van Waelegheem et coll., 1996 [61]	Gand (Belgique)	1977-1995	416 (22)	CDSNS, SFI	0	↓	NS vol ↓mob ↓morph
Nieschlag et Lerchl, 1996 [62]	Münster (Allemagne)	1977-1993	187 (11)	DR	0	NS	ND
Gyllenberg et coll., 1999 [63]	Copenhague (Danemark)	1977-1995	1 927 (101)	CDSNS, SFI	1	↑	↓mob
Fisch et coll., 1996 [64]	Minnesota (États-Unis)	1970-1994	662 (26)	PREV, pères et SFI	2	↑	NS vol NS mob
Fisch et coll., 1996 [64]	New York (États-Unis)	1972-1994	400 (17)	PREV, pères et SFI	2	↑	NS vol NS mob
Fisch et coll., 1996 [64]	Los Angeles (États-Unis)	1978-1994	221 (13)	PREV, SFI	2	↑	NS vol NS mob
Paulsen et coll., 1996 [65]	Seattle (États-Unis)	1972-1993	510 (23)	DR	0	NS	NS vol NS morph
Itoh et coll., 2001 [66]	Sapporo (Japon) ⁶	1975-1998	711 (30)	SFI et pères	0	NS	NSvol
Zheng et coll., 1997 [67]	Danemark	1968-1992	8 608 (344)	INF	2	↓ ⁴	NS vol ↓morph
Splingart et coll., 2012 [15]	Tours (France)	1976-2009	1 114	CDSNS, pères	0	↓	↓mob, morph
Années 1980							
De Mouzon et coll., 1996 [68]	France ⁷	1989-1994	7 714 (482)	PFOT	0	↓	ND
Zorn et coll., 1999 [69]	Ljubljana (Slovénie)	1983-1996	2 343 (167)	PFOT	2	NS	↓mob
Irvine et coll., 1996 [70]	Édimbourg (Royaume-Uni)	1984-1995	577 (48)	DR, pères et SFI	0	↓ ⁴	ND
Berling et Wolner-Hanssen, 1997 [71]	Suède (sud)	1985-1995	718 (65)	INF	1	↑	↓vol ↑mob ↑morph
Lackner et coll., 2005 [72]	Vienne (Autriche)	1986-2003	7 780 (432)	INF	0	↓	NS mob NS morph
Benshushan et coll., 1997 [73]	Jérusalem (Israël)	1980-1995	188 (12)	CDSNS, SFI	0	NS	↑vol ↓mob
Younglai et coll., 1998 [74]	Canada ⁸	1984-1996	48 968 (3766)	INF	0	↓	ND
Handelsman 1997 [75]	Sydney (Australie)	1980-1995	509 (32)	CDSNS, pères	0	NS	ND
Seo et coll., 2000 [76]	Corée	1989-1998	22 249 (2 225)	INF	0	NS	NS vol NS mob
Années 1990							
Rasmussen et coll., 1997 [77]	Odense (Danemark)	1990-1996	1 055 (151)	PFOT	0	NS	NS vol
Sripada et coll., 2007 [78]	Écosse (nord) (RU)	1994-2005	4 832 (403)	INF ⁹	2	↓	NS mob
Almagor et coll., 2003 [79]	Jérusalem (Israël)	1990-2000	2 638 (240)	INF	0	↓	↓mob
Adiga et coll., 2008 [80]	(Inde)	1993-2005	7 770	INF	0	↓	↓mob, morph
Shine et coll., 2008 [81]	(Nouvelle-Zélande)	1987-2007	975	CDSNS	2	↓	↓vol
Feki et coll., 2009 [82]	Sfax (Tunisie)	1996-2007	2 940 (245)	INF	2	↓	NS mob ↓morph
Jorgensen et coll., 2011 [83]	(Finlande)	1998-2006	856	SFI	2	↓	↓morph
Axelsson et coll., 2011 [84]	(Suède)	2000-2001 2008-2010	216 295	SFI	2	NS	NS

* CDSNS : candidats au don de spermatozoïdes non sélectionnés ; SFI : statut de fertilité inconnu ; INF : infécond ; DR : donneur de sperme pour la recherche ; PREV : pré-vasectomie ; PFOT : partenaires de femmes avec obstruction tubaire.

¹ 0=aucun ajustement ; 1=ajustement sur l'âge ou le délai d'abstinence ; 2=ajustement sur l'âge et le délai d'abstinence. ² ↓ diminution significative ; ↑ augmentation significative ; NS : pas de différence significative. ³ vol : volume de l'éjaculat ; mob : pourcentage de spermatozoïdes progressifs ; morph : pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux. ⁴ Baisse avec année naissance plus récente. ⁵ Nombre total de spermatozoïdes mesuré dans 3 laboratoires différents à Athènes. ⁶ Comparaisons des deux périodes 1975-1980 vs. 1998. ⁷ Résultats de 77 centres. ⁸ Résultats de 11 centres d'exploration des infertilités du couple. ⁹ Sélection des hommes ayant plus de 20 millions/ml spermatozoïdes. ¹⁰ Nombre total de spermatozoïdes par éjaculat.

Source : d'après [8].

Différences géographiques

La confrontation des résultats des études portant sur les variations temporelles de la qualité du sperme indique des variations notables de la qualité moyenne du sperme humain d'une région du monde à l'autre dans des sous-populations grossièrement comparables [2;12]. Ces différences ont fait émerger le postulat qu'indépendamment de facteurs génétiques ou ethniques, ces variations pouvaient aussi être liées à des facteurs environnementaux.

En France : les études des Cecos

Une étude rétrospective réalisée au sein de huit Cecos a mis en évidence des différences régionales dans les paramètres du sperme [16] (figure, partie A). Cette étude a inclus 4 710 hommes féconds, en bonne santé, candidats au don de sperme. L'analyse multivariée incluant le délai d'abstinence, l'âge de l'homme et l'année de collection mettait en évidence des différences interrégionales. Ainsi, utilisant comme valeurs de référence arbitraire celles trouvées dans le Cecos parisien, le volume du sperme était significativement plus élevé en Basse-Normandie (4,3 ± 1,8 ml) et plus bas dans

le Sud-Ouest (3,2 ± 1,7 ml) ; le nombre total de spermatozoïdes dans l'éjaculat était significativement plus élevé dans le Nord (398 ± 376x10⁶) et plus bas dans le Sud-Ouest (259 ± 183x10⁶). Le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs était significativement plus élevé dans la région bordelaise (69 ± 12%), et plus bas en Touraine (59 ± 15%). Lors de l'analyse multivariée, « à centre égal », c'est-à-dire pour l'ensemble des régions couvertes et pour la période considérée, une baisse temporelle du volume, de la concentration et du nombre total de spermatozoïdes dans l'éjaculat était notée (figure, partie B).

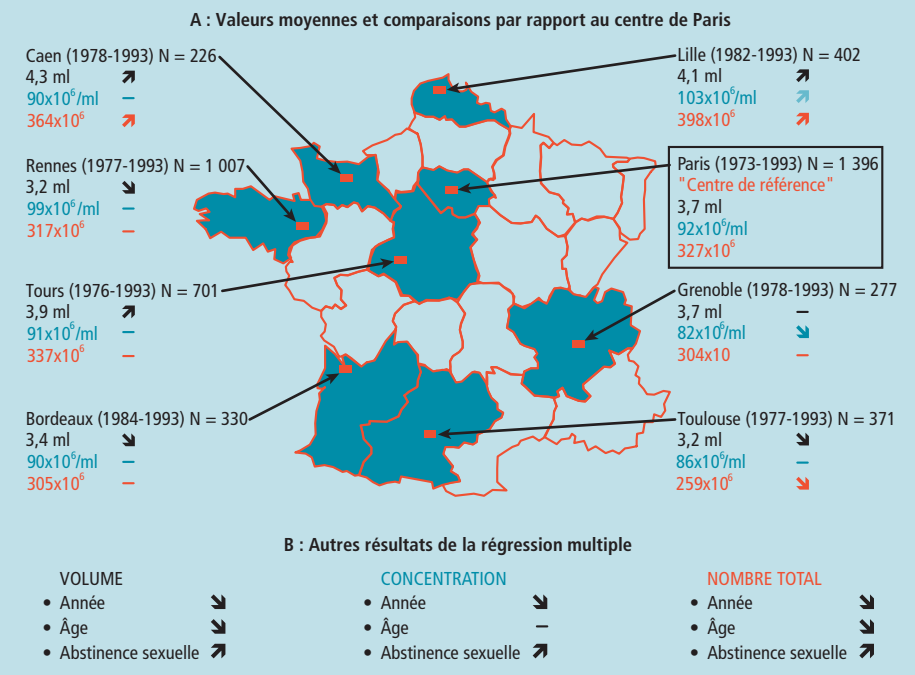
Les études dans le monde

Des études épidémiologiques de type transversal ont été menées afin de rechercher s'il existe des variations géographiques de la production et de la qualité spermatique en relation avec des facteurs divers, tels que les antécédents médicaux uro-génitaux, des facteurs de style de vie, des facteurs environnementaux généraux ou professionnels. La première recherche programmée de manière spécifique sur le sujet a été financée par l'Union européenne [17]. Elle a été menée dans quatre villes européennes : Turku (Finlande), Copenhague (Danemark), Édimbourg

(Royaume-Uni) et Paris. Les hommes recrutés étaient tous partenaires de femmes enceintes (donc ayant en principe fait récemment la preuve de leur fertilité). Les méthodes d'analyse du sperme utilisées dans les quatre centres étaient standardisées et ont fait l'objet d'un contrôle de qualité. Les principaux facteurs susceptibles de biaiser les résultats, comme l'âge ou le délai d'abstinence sexuelle précédant l'examen, ont pu être pris en compte dans l'analyse. Cette étude a mis en évidence des différences importantes de la quantité des spermatozoïdes : elle était la plus faible à Copenhague et la plus élevée à Turku. En procédant à une analyse détaillée ville par ville, il a été trouvé que, par rapport à Turku, le nombre de spermatozoïdes était significativement plus bas dans les trois autres villes ; en revanche, la mobilité des spermatozoïdes était plus faible à Paris que dans les autres villes.

Depuis, plusieurs études fondées sur une méthodologie similaire ont été publiées. La majorité d'entre elles indique des différences géographiques de la production et de la qualité spermatique (tableau 2). Pour l'essentiel ces études, en dépit de questionnaires très détaillés (caractéristiques sociodémographiques, mode de vie,

Figure Différences régionales en France. A. Variations géographiques des caractéristiques spermatisques ; B. Résultats de l'analyse en régression multiple indiquant une association significative / Figure Regional differences in France. A. Regional variations of sperm characteristics; B. Significant results of multiple regression analyses



Notes de lecture :
 A : caractéristiques spermatisques (volume de l'éjaculat, concentration en spermatozoïdes et nombre total de spermatozoïdes par éjaculat) chez des hommes féconds en bonne santé candidats au don de sperme dans différentes régions françaises au cours des années 1970, 1980 et 1990. Les flèches vers le haut ou vers le bas indiquent une différence significative avec les données de la région parisienne prises comme valeurs arbitraires de référence (comparaisons ajustées sur l'âge, l'année de prélèvement et le délai d'abstinence sexuelle avant l'analyse de sperme).
 B : résultats de l'analyse en régression multiple indiquant une association significativement négative avec l'année de prélèvement (3 variables), l'âge (2 variables) et une association significativement positive avec le délai d'abstinence sexuelle (3 variables).
 Source : d'après [16].

Tableau 2 Principales études sur les variations géographiques de la production et/ou de la qualité spermatique publiées depuis 1995 dans le monde : lieux, périodes d'étude, populations étudiées, facteurs d'ajustement, résultats / Table 2 Main studies published worldwide since 1995 on geographical variations in sperm characteristic: locations, study periods, population, adjustment factors, and results

Étude / Lieu	Période	Type d'étude	Type de population*	Prise en compte des covariables âge, délai d'abstinence	Différences ¹
Auger et Jouannet, 1997 [16] France Lille/Rennes/Caen/Paris/Bordeaux/Grenoble/Toulouse	1973-1992	Rétrospective	CDSNS, pères N=4 710	Oui	≠vol ≠con ≠mob
Fisch et coll., 1996 États-Unis [85] Californie/Minnesota/New York	1972-1994	Rétrospective	CDSNS, PREV, SFI N=400	Non	≠con
Jorgensen et coll., 2001 [17] Europe Édimbourg/Turku/Copenhague/Paris	1977-1992	Transversale	PFE N=1 082	Oui	ND
Iwamoto et coll., 2006 [86] Japon (Kawasaki/ Yokohama) vs. Europe (étude précédente)	1998	Transversale	PFE N=324	Oui	≠con ≠ntot ≠mob ≠morph
Swan et coll., 2003 [87] États-Unis Missouri/Minnesota/New York/ Californie	1999-2001	Transversale	PFE N=512	Oui	
Jorgensen et coll., 2002 [88] Danemark/Norvège/Finlande/Estonie	1997-2000	Transversale	C, HPG N=968	Oui	≠con ≠ntot (gradient est-ouest)
Punab et coll., 2002 [89] Lituanie/Estonie vs. étude précédente	1997-1999	Transversale	C, HPG N=393	Oui	≠con ≠ntot con et ntot > valeurs dans l'étude précédente
Tsarev et coll., 2005 [90] Lettonie vs. études précédentes	2004	Transversale	C N=133	Non	=con études précédentes sauf vs Danemark
Dhooge et coll., 2007 [91] Flandres Anvers (ville), Peer (campagne)	1970-1990	Transversale	HPG, SFV N=100	Non	=vol =con ≠ntot ≠morph
Paasch et coll., 2008 [92] Allemagne Hambourg/Liepzig	2003-2005	Transversale	C, SFI N=811	Non	=con ≠mob ≠morph

* CDSNS : candidats au don de spermatozoïdes non sélectionnés ; PREV : pré-vasectomie ; PFE : volontaires, partenaires de femme enceinte ; C : conscrits ; HPG : hommes volontaires de la population générale 20-40 tirés au sort contactés par courrier ; SFV : statut de fertilité variable ; SFI : statut de fertilité inconnu.
¹ Variations régionales : = pour « absence » ; ≠ pour « présence ». vol : volume de l'éjaculat ; con : concentration de spermatozoïdes 10⁶/ml ; mob : pourcentage de spermatozoïdes progressifs ; morph : pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux ; ntot : numération totale de spermatozoïdes dans l'éjaculat.
 Source : d'après [8].

expositions professionnelles, lieux de vie, utilisations de substances dans la vie quotidienne...), ne rapportent pas d'associations avérées avec de possibles facteurs de l'environnement.

Discussion et perspectives

Biais à prendre en compte

Les études rapportées ici témoignent de la diversité des populations étudiées, de la variabilité dans les choix méthodologiques et la taille des échantillons. Ces données doivent être analysées avec un regard critique concernant l'existence de possibles biais : biais de sélection des populations, taux de participation dans les études, biais concernant les méthodes d'analyse du sperme. L'âge de l'homme et le délai d'abstinence sont des variables pouvant modifier les caractéristiques du sperme. Toute étude portant sur les variations temporelles ou géographiques de la qualité du sperme devrait donc prendre en compte ces deux covariables d'ajustement, ce qui n'a pas été le cas dans de nombreuses études publiées. Les études rétrospectives sont par nature inappropriées pour répondre à la question des possibles facteurs de variation en cause. Les études faites dans des populations d'hommes consultant pour une infécondité primaire du couple sont *a priori* entachées d'un fort risque de biais de sélection. Il faut noter qu'aucun groupe d'hommes étudié n'est représentatif de la population générale, bien que certains groupes soient plus appropriés que d'autres si, au-delà du constat portant sur les modifications de la production et de la qualité spermatique, la question posée est celle de l'association entre les valeurs des caractéristiques du sperme et la probabilité de concevoir dans une période donnée. Ainsi, on classera par ordre d'intérêt décroissant les groupes d'hommes qui suivent : 1) hommes volontaires partenaires de couples arrêtant la contraception dans le but de procréer recrutés via les médias (« Fertility planners ») ; 2) partenaires de femmes enceintes ; 3) candidats au don de sperme ou hommes pères ; 4) hommes partenaires de femmes adressées en fécondation *in vitro* (FIV) pour obstruction tubaire ou hommes de statut de fertilité indéterminée ; 5) hommes consultant pour infécondité.

Possibles facteurs impliqués

Quoi qu'il en soit, l'observation de variations géographiques de la qualité du sperme et/ou les tendances temporelles soulèvent la question du ou des facteurs possiblement en cause. De nombreuses études épidémiologiques ont eu pour objectif de mettre en évidence l'impact de facteurs environnementaux sur la production de spermatozoïdes chez l'homme. Les résultats les plus probants concernent notamment des expositions professionnelles [18], et notamment l'exposition professionnelle au pesticide DBCP (dibromochloropropane) à des doses probablement élevées dans les années 1970, qui s'est révélée susceptible d'accroître fortement le risque d'azoospermie [19;20], l'exposition professionnelle au plomb inorganique [21] ou à d'autres composés chimiques comme les éthers de glycol [22-24], le dibromure d'éthylène [25] (autrefois utilisé comme additif dans l'essence et comme pesticide), le disulfide de carbone [26;27] ou certains pesticides [28;29]. Les rayonnements ionisants, l'exposition à des circonstances

pouvant entraîner une augmentation de la température scrotale [30-32], le stress [33-35] sont des facteurs de risque étudiés. Certains facteurs en relation avec le style de vie peuvent également être impliqués. Par exemple, le surpoids [36], qui peut avoir en partie une origine environnementale [37], ou l'exposition au tabac durant la vie intra-utérine : cette exposition a été associée à une diminution d'environ 20% de la concentration spermatique à l'âge adulte, par rapport à des hommes nés de mères non fumeuses durant la grossesse [38;39]. Plus récemment, il a été montré que lorsque la mère a fumé pendant la grossesse, il existe une diminution du nombre de cellules germinales et somatiques dans le testicule fœtal [40]. La consommation d'alcool pendant la grossesse aurait également un impact négatif sur la production de spermatozoïdes chez l'adulte [41]. La consommation importante de viande rouge durant la grossesse a aussi été identifiée dans une étude américaine comme facteur de risque d'une spermatogénèse diminuée chez l'adulte [42]. L'étude de l'implication, sur la fonction de reproduction, de certaines expositions à des composants forts répandus comme le bisphénol A, les phtalates, les retardateurs de flamme polybromés, les composés perfluorés et les parabènes a récemment fait l'objet d'une expertise collective de l'Inserm [43].

Les données expérimentales chez l'animal, les résultats des études dans la faune sauvage [6;7;44], les connaissances en toxicologie avec la mise en évidence de molécules pouvant avoir des effets par exemple anti-androgènes ou estrogéno-mimétiques parmi de nombreux composés chimiques, ont fait apparaître par ailleurs le rôle-clé des perturbateurs endocriniens [45-49] qui pourraient avoir une action *in utero* ou après la naissance.

Pour une lecture multi-exposition

Les conditions d'exposition de l'homme à des facteurs de risque potentiellement délétères pour sa fonction de reproduction sont multiples : a) environnementales générales *via* l'alimentation, les emballages alimentaires, la qualité de l'eau de consommation ou celle de l'air ambiant par exemple ; b) environnementales au travail pour certaines professions, comme l'exposition au plomb, à la chaleur ou à des agents phytosanitaires ; c) sans compter le possible impact défavorable de facteurs de style de vie comme par exemple le tabagisme ou le stress chronique. Si aucun modèle expérimental ne peut recréer les conditions d'exposition humaine, des études animales récentes axées sur la multi-exposition à des composés chimiques, à doses environnementales pertinentes pour l'homme, montrent le caractère additif, voire synergique, de cocktails de composés ayant des propriétés similaires (par exemple, anti-androgènes [50]) ou différentes [51], composés qui pris séparément à de telles doses ont peu ou pas d'effets. Au total, il est donc légitime de tenter de prendre en compte la multi-exposition dans les études épidémiologiques, ce qui s'avère particulièrement complexe.

Cela est particulièrement illustré dans le modèle présenté par R. Slama et coll. [52] : un calcul simple peut permettre de considérer ces résultats dans la perspective de la détérioration temporelle de la concentration spermatique.

Tableau 3 Exemple hypothétique de la variation de la concentration spermatique moyenne entre 1950 et 2000 en France chez les hommes de 30 ans (nés en 1920 et 1970) du fait de l'augmentation de la prévalence d'un facteur environnemental chez les femmes enceintes / Table 3 Hypothetical example of variations in mean sperm concentration in France between 1950 and 2000 in 30 year-old men (born in 1920 and 1970) due to the increased prevalence of an environmental risk factor in pregnant women

Année	Prévalence de l'exposition ^a	Concentration spermatique (millions/ml)		
		Non exposés	Exposés	Ensemble
1920	0%	100	80	$100 \times 1 + 0 \times 80 = 100$
1970	40%	100	80	$100 \times 0,6 + 80 \times 0,4 = 92$

^a Fréquence de l'exposition chez les femmes enceintes l'année considérée. Le facteur est supposé diminuer de 20% la concentration spermatique chez tous les hommes exposés *in utero* [52].

Plaçons-nous dans le cas d'un facteur environnemental apparu au cours du XX^e siècle, auquel aucune femme n'était exposée en 1920 et auquel 40% des femmes enceintes étaient exposées en 1970 ; supposons de plus que l'exposition intra-utérine à ce facteur entraîne systématiquement une diminution de 20% de la concentration spermatique et que la concentration spermatique moyenne des hommes âgés de 30 ans en 1950 était de 100 millions/ml ; ces hypothèses sont proches des connaissances actuelles sur l'effet de l'exposition intra-utérine au tabac ; supposons enfin que la prévalence d'un autre facteur influençant la concentration spermatique ne varie au cours du XX^e siècle : on peut alors estimer que la concentration spermatique moyenne des hommes âgés de 30 ans en 2000 serait de 92 millions/ml (tableau 3). Ceci correspond à une diminution de 8% de la concentration spermatique moyenne en 50 ans.

Cet exemple fait apparaître qu'un facteur ayant une influence conséquente sur la concentration spermatique au niveau individuel (-20%) et dont la prévalence aurait fortement augmenté durant 50 ans (+40%) ne pourrait entraîner qu'une relativement faible diminution de la concentration spermatique. Il faut donc supposer l'existence d'un nombre important de facteurs dont la prévalence aurait fortement augmenté sur la même période pour attendre une diminution de la concentration spermatique de l'ordre de grandeur de 50%. Ceci illustre qu'à moins de supposer l'existence d'un facteur ayant un impact majeur sur le sperme de l'individu exposé (par exemple, un impact au niveau de la spermatogénèse avec pour conséquence une diminution très importante de la production spermatique) et dont la prévalence aurait considérablement augmenté au cours des dernières décennies, c'est plutôt un ensemble de facteurs ayant chacun un impact limité au niveau individuel et agissant simultanément, voire en synergie, qui pourrait expliquer une diminution conséquente de la concentration spermatique au sein de la population. Ainsi, il est nécessaire d'adopter une approche réellement multifactorielle en épidémiologie, cherchant à estimer l'effet simultané d'un mélange de facteurs environnementaux. La toxicologie est en train de prendre un tel virage [50;53].

Un vif débat toujours présent

L'agence nationale de la santé danoise a récemment mis en ligne les résultats non publiés d'une étude prospective, d'une durée de 15 ans, réalisée chez des conscrits effectuant un prélèvement de sperme et une prise de sang lors de la visite médicale. Ces données ont été analysées par une équipe à l'insu de l'équipe qui menait la recherche et n'avait pas encore publié les résultats.

Cette analyse a été publiée sous forme d'un commentaire dans *Epidemiology* [3]. Si le procédé d'utilisation de ces données est discutable [54], il apparaît qu'aucun changement dans la concentration de spermatozoïdes n'a été noté au cours du temps, remettant en cause pour les auteurs de l'analyse le concept de diminution temporelle de la production de spermatozoïdes (on notera qu'une covariable importante comme le délai d'abstinence n'a pas été prise en compte). Cependant, cette analyse ne peut exclure une diminution antérieure à 1996 et, par ailleurs, il est important de noter les caractéristiques très basses de la concentration de spermatozoïdes chez ces hommes jeunes (valeurs médianes : 40-45 millions/ml). De telles concentrations sont anormalement basses et ne peuvent être considérées comme normales. Dans un commentaire récent dans la revue *Science*, R. Sharpe [55] précise, à propos des résultats danois, qu'il est temps de cesser de considérer comme normal de telles caractéristiques spermatiques chez l'homme, et d'en rechercher les causes, notamment dans les changements de modes de vie ou d'exposition. Une étude récente évoque une association entre caractéristiques spermatiques altérées et morbidité [56]. Le spermatozoïde, cellule unique, résultat d'un processus se mettant en place avant la naissance et se poursuivant à l'âge adulte, serait-il un indicateur de santé publique ?

Perspectives

Bien que le débat sur la diminution de la qualité du sperme chez l'homme soit loin d'être clos, l'ensemble des travaux menés, notamment sur les différences régionales, permettent de suspecter un rôle de l'environnement pris dans son sens le plus large (exposition prénatale, post-natale, modes de vie, habitus...) sur la fonction de reproduction masculine. L'homme, de par son mode de vie, son activité professionnelle, son alimentation, est forcément soumis non pas à un mais à de nombreux facteurs de risque qui peuvent éventuellement être impliqués dans l'altération de la fonction de reproduction. Il est donc actuellement admis que ces expositions simultanées sont probables et doivent être recherchées. En raison de l'impact potentiellement important en termes de santé publique, l'effort de recherche dans ce domaine doit être soutenu.

Dans ce contexte, les études doivent être poursuivies et il semble nécessaire de mettre en place en France une surveillance de la production et de la qualité spermatique parallèlement aux recherches fondamentales. Les modalités d'une telle surveillance devraient faire l'objet d'une réflexion pluridisciplinaire afin de définir et proposer un protocole standardisé au niveau national, voire européen. La France a l'avantage de posséder un réseau national de centres ayant un savoir-faire

en reproduction, clinique et biologique, ainsi qu'en conservation d'échantillons biologiques (CRB Germéthèque associé aux Cecos). Le réseau des Cecos constitue, de par la méthodologie commune utilisée pour l'analyse des caractéristiques spermatiques, un outil permettant de réaliser des études rétrospectives (par exemple : poursuite de l'étude sur les variations temporelles et les différences régionales [16] afin de rechercher si les mêmes tendances sont retrouvées), mais surtout des études prospectives. Ces dernières pourraient coupler les analyses spermatisées chez l'homme en bonne santé candidat donneur de sperme, mais également chez des volontaires en bonne santé, et l'analyse de marqueurs d'exposition (recherchés dans le sang, le plasma séminal et/ou les urines) et des polymorphismes génétiques de sensibilité aux toxiques. De telles études, qui devront tenir compte de la multi-exposition, prendre en compte les modes de vie, associeront entre autres les spécialistes de la reproduction, les épidémiologistes, les toxicologues et des spécialistes de l'environnement et s'appuieront sur les technologies de pointe les plus adaptées (telles que par exemple les approches « omiques » : transcriptomique, protéomique, métabolomique...). Ce n'est qu'avec une réelle volonté politique témoignant de l'intérêt pour de telles études que des réponses pourront être apportées aux questions posées et que des politiques de prévention pourraient être proposées [55].

Remerciements

Les auteurs tiennent particulièrement à remercier Rémy Slama, épidémiologiste, directeur de recherche Inserm, pour son modèle exposé dans le tableau 3 et ses commentaires.

Références

[1] Jouannet P, Wang C, Eustache F, Kold-Jensen T, Auger J. Semen quality and male reproductive health: the controversy about human sperm concentration decline. *APMIS*. 2001;109(5):333-44.

[2] Swan SH, Elkin EP, Fenster L. Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data. *Environ Health Perspect*. 1997;105(11):1228-32.

[3] Bonde JP, Ramlau-Hansen CH, Olsen J. Trends in sperm counts: the saga continues. *Epidemiology*. 2011;22(5):617-9.

[4] Akre O, Richiardi L. Does a testicular dysgenesis syndrome exist? *Hum Reprod*. 2009;24(9):2053-60.

[5] Joffe M. What has happened to human fertility? *Hum Reprod*. 2010;25(2):295-307.

[6] Facemire CF, Gross TS, Guillette LJ, Jr. Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture? *Environ Health Perspect*. 1995;103 Suppl 4:79-86.

[7] Guillette LJ, Jr, Pickford DB, Crain DA, Rooney AA, Percival HF. Reduction in penis size and plasma testosterone concentrations in juvenile alligators living in a contaminated environment. *Gen Comp Endocrinol*. 1996;101(1):32-42.

[8] Auger J. Les différentes anomalies de la reproduction masculine sont-elles en augmentation ? Faits et controverses, possibles facteurs en cause : une analyse actualisée des données de la littérature et des registres. *Andrologie*. 2011;217-23.

[9] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001;16(5):972-8.

[10] James WH. Further grounds for abandoning the concept of testicular dysgenesis syndrome: a response to the paper of Akre and Richiardi (2009). *Hum Reprod*. 2010;25(4):1084-6.

[11] Nelson CM, Bunge RG. Semen analysis: evidence for changing parameters of male fertility potential. *Fertil Steril*. 1974;25(6):503-7.

[12] Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992;305(6854):609-13.

[13] Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med*. 1995;332(5):281-5.

[14] Bujan L, Mansat A, Pontonnier F, Mieuisset R. Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992. *BMJ*. 1996;312(7029):471-2.

[15] Splingart C, Frapsauce C, Veau S, Barthélémy C, Royère D, Guéris F. Semen variation in a population of fertile donors: evaluation in a French centre over a 34-year period. *Int J Androl*. 2011 Dec 13. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01229.x.

[16] Auger J, Jouannet P. Evidence for regional differences of semen quality among fertile French men. *Federation Francaise des Centres d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme humains*. *Hum Reprod*. 1997;12(4):740-5.

[17] Jørgensen N, Andersen AG, Eustache F, Irvine DS, Suominen J, Petersen JH, et al. Regional differences in semen quality in Europe. *Hum Reprod*. 2001;16(5):1012-9.

[18] Jensen TK, Bonde JP, Joffe M. The influence of occupational exposure on male reproductive function. *Occup Med*. 2006;56(8):544-53.

[19] Whorton D, Foliart D. DBCP: eleven years later. *Reprod Toxicol*. 1988;2(3-4):155-61.

[20] Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH. Infertility in male pesticide workers. *Lancet*. 1977;2(8051):1259-61.

[21] Bonde JP, Joffe M, Apostoli P, Dale A, Kiss P, Spano M, et al. Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: lowest adverse effect levels. *Occup Environ Med*. 2002;59(4):234-42.

[22] Cherry N, Moore H, McNamee R, Pacey A, Burgess G, Clyma JA, et al. Occupation and male infertility: glycol ethers and other exposures. *Occup Environ Med*. 2008;65(10):708-14.

[23] Multigner L, Ben Brik E, Arnaud I, Haguenoer JM, Jouannet P, Auger J, et al. Glycol ethers and semen quality: a cross-sectional study among male workers in the Paris Municipality. *Occup Environ Med*. 2007;64(7):467-73.

[24] Welch LS, Schrader SM, Turner TW, Cullen MR. Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. *Am J Ind Med*. 1988;14(5):509-26.

[25] Ratcliffe JM, Schrader SM, Steenland K, Clapp DE, Turner T, Hornung RW. Semen quality in papaya workers with long term exposure to ethylene dibromide. *Br J Ind Med*. 1987;44(5):317-26.

[26] Lancranjan I, Popescu HI, Klepsch I. Changes of the gonadic function in chronic carbon disulphide poisoning. *Med Lav*. 1969;60(10):566-71.

[27] Meyer CR. Semen quality in workers exposed to carbon disulfide compared to a control group from the same plant. *J Occup Med*. 1981;23(6):435-9.

[28] Messaros BM, Rossano MG, Liu G, Diamond MP, Friderici K, Nummy-Jernigan K, et al. Negative effects of serum p,p'-DDE on sperm parameters and modification by genetic polymorphisms. *Environ Res*. 2009;109(4):457-64.

[29] Perry MJ. Effects of environmental and occupational pesticide exposure on human sperm: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2008;14(3):233-42.

[30] Mieuisset R, Bujan L. Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. *Int J Androl*. 1995;18(4):169-84.

[31] Thonneau P, Bujan L, Multigner L, Mieuisset R. Occupational heat exposure and male fertility: a review. *Hum Reprod*. 1998;13(8):2122-5.

[32] Tiemessen CH, Evers JL, Bots RS. Tight-fitting underwear and sperm quality. *Lancet*. 1996;347(9018):1844-5.

[33] Auger J, Eustache F, Andersen AG, Irvine DS, Jørgensen N, Skakkebaek NE, et al. Sperm morphological defects related to environment, lifestyle and medical history of 1001 male partners of pregnant women from four European cities. *Hum Reprod*. 2001;16(12):2710-7.

[34] Fenster L, Katz DF, Wyrobek AJ, Pieper C, Rempel DM, Oman D, et al. Effects of psychological stress on human semen quality. *J Androl*. 1997;18(2):194-202.

[35] Fukuda M, Fukuda K, Shimizu T, Yomura W, Shimizu S. Kobe earthquake and reduced sperm motility. *Hum Reprod*. 1996;11(6):1244-6.

[36] Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril*. 2004;82(4):863-70.

[37] Karmaus W, Osuch JR, Eneli I, Mudd LM, Zhang J, Mikucki D, et al. Maternal levels of dichlorodiphenyl-dichloroethylene (DDE) may increase weight and body mass index in adult female offspring. *Occup Environ Med*. 2009;66(3):143-9.

[38] Jensen MS, Mabeck LM, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP. Lower sperm counts following prenatal tobacco exposure. *Hum Reprod*. 2005;20(9):2559-66.

[39] Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Storgaard L, Toft G, Olsen J, Bonde JP. Is prenatal exposure to tobacco smoking a cause of poor semen quality? A follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2007;165(12):1372-9.

[40] Mamsen LS, Lutterodt MC, Andersen EW, Skouby SO, Sørensen KP, Andersen CY, et al. Cigarette smoking during early pregnancy reduces the number of embryonic germ and somatic cells. *Hum Reprod*. 2010;25(11):2755-61.

[41] Ramlau-Hansen CH, Toft G, Jensen MS, Strandberg-Larsen K, Hansen ML, Olsen J. Maternal alcohol consumption during pregnancy and semen quality in the male offspring: two decades of follow-up. *Hum Reprod*. 2010;25(9):2340-5.

[42] Swan SH, Liu F, Overstreet JW, Brazil C, Skakkebaek NE. Semen quality of fertile US males in relation to their mothers' beef consumption during pregnancy. *Hum Reprod*. 2007;22(6):1497-502.

[43] Inserm. Expertise collective. Reproduction et environnement. Paris: Inserm; 2011:713. Disponible à : <http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/expertises-collectives>.

[44] Tyler CR, Jobling S, Sumpter JP. Endocrine disruption in wildlife: a critical review of the evidence. *Crit Rev Toxicol*. 1998;28(4):319-61.

[45] Cravedi JP, Zalko D, Savouret JF, Menuet A, Jegou B. Le concept de perturbation endocrinienne et la santé humaine. *Med Sci (Paris)*. 2007;23(2):198-204.

[46] Phillips KP, Tanphaichitr N. Human exposure to endocrine disrupters and semen quality. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2008;11(3-4):188-220.

[47] Norgil Damgaard I, Main KM, Toppari J, Skakkebaek NE. Impact of exposure to endocrine disrupters in utero and in childhood on adult reproduction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16(2):289-309.

[48] Sharpe RM. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(1):91-110.

[49] Skakkebaek NE. Endocrine disrupters and testicular dysgenesis syndrome. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 243.

[50] Kortenkamp A. Low dose mixture effects of endocrine disrupters: implications for risk assessment and epidemiology. *Int J Androl*. 2008;31(2):233-40.

- [51] Eustache F, Mondon F, Canivenc-Lavier MC, Lesaffre C, Fulla Y, Berges R, *et al.* Chronic dietary exposure to a low-dose mixture of genistein and vinclozolin modifies the reproductive axis, testis transcriptome, and fertility. *Environ Health Perspect.* 2009;117(8):1272-9.
- [52] Slama R, Siroux V. Several time-varying risks factors are needed to influence the population mean of a biological parameter. *Epidemiology.* 2012 (sous presse).
- [53] Kortenkamp A. Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environ Health Perspect.* 2007; 115 Suppl 198-105.
- [54] Spira A. Éditorial - Propriétés des données et baisse de la fertilité. A propos d'un conflit dano-danois...qui nous concerne tous. *Rev Epidemiol Santé Publique.* 2011;59(4):211-2.
- [55] Sharpe RM. Low sperm counts may be preventable. *Science.* 2011;333(6048):1380-1.
- [56] Jensen TK, Jacobsen R, Christensen K, Nielsen NC, Bostofte E. Good semen quality and life expectancy: a cohort study of 43,277 men. *Am J Epidemiol.* 2009;170(5):559-65.
- [57] Andolz P, Bielsa MA, Vila J. Evolution of semen quality in North-eastern Spain: a study in 22,759 infertile men over a 36 year period. *Hum Reprod.* 1999;14(3):731-5.
- [58] Vierula M, Niemi M, Keiski A, Saaranen M, Saarikoski S, Suominen J. High and unchanged sperm counts of Finnish men. *Int J Androl.* 1996;19(1):11-7.
- [59] Menchini-Fabris F, Rossi P, Palego P, Simi S, Turchi P. Declining sperm counts in Italy during the past 20 years. *Andrologia.* 1996;28(6):304.
- [60] Adamopoulos DA, Pappa A, Nicopoulou S, Andreou E, Karamertzanis M, Michopoulos J, *et al.* Seminal volume and total sperm number trends in men attending subfertility clinics in the greater Athens area during the period 1977-1993. *Hum Reprod.* 1996;11(9):1936-41.
- [61] Van Waelegheem K, De Clercq N, Vermeulen L, Schoonjans F, Comhaire F. Deterioration of sperm quality in young healthy Belgian men. *Hum Reprod.* 1996;11(2):325-9.
- [62] Nieschlag E, Lerchl A. Declining sperm counts in European men--fact or fiction? *Andrologia.* 1996;28(6):305-6.
- [63] Gyllenberg J, Skakkebaek NE, Nielsen NC, Keiding N, Giwercman A. Secular and seasonal changes in semen quality among young Danish men: a statistical analysis of semen samples from 1927 donor candidates during 1977-1995. *Int J Androl.* 1999;22(1):28-36.
- [64] Fisch H, Goluboff ET, Olson JH, Feldshuh J, Broder SJ, Barad DH. Semen analyses in 1,283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality. *Fertil Steril.* 1996;65(5):1009-14.
- [65] Paulsen CA, Berman NG, Wang C. Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality: further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform. *Fertil Steril.* 1996;65(5):1015-20.
- [66] Itoh N, Kayama F, Tatsuki TJ, Tsukamoto T. Have sperm counts deteriorated over the past 20 years in healthy, young Japanese men? Results from the Sapporo area. *J Androl.* 2001;22(1):40-4.
- [67] Zheng Y, Bonde JP, Ernst E, Mortensen JT, Egense J. Is semen quality related to the year of birth among Danish infertility clients? *Int J Epidemiol.* 1997;26(6):1289-97.
- [68] de Mouzon J, Thonneau P, Spira A, Multigner L. Declining sperm count. Semen quality has declined among men born in France since 1950. *BMJ.* 1996;313(7048):43; author reply 4-5.
- [69] Zorn B, Virant-Klun I, Verdenik I, Meden-Vrtovec H. Semen quality changes among 2343 healthy Slovenian men included in an IVF-ET programme from 1983 to 1996. *Int J Androl.* 1999;22(3):178-83.
- [70] Irvine S, Cawood E, Richardson D, MacDonald E, Aitken J. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *BMJ.* 1996;312(7029):467-71.
- [71] Berling S, Wolner-Hanssen P. No evidence of deteriorating semen quality among men in infertile relationships during the last decade: a study of males from Southern Sweden. *Hum Reprod.* 1997;12(5):1002-5.
- [72] Lackner J, Schatzl G, Waldhör T, Resch K, Kratzik C, Marberger M. Constant decline in sperm concentration in infertile males in an urban population: experience over 18 years. *Fertil Steril.* 2005;84(6):1657-61.
- [73] Benshushan A, Shoshani O, Paltiel O, Schenker JG, Lewin A. Is there really a decrease in sperm parameters among healthy young men? A survey of sperm donations during 15 years. *J Assist Reprod Genet.* 1997;14(6):347-53.
- [74] Younglai EV, Collins JA, Foster WG. Canadian semen quality: an analysis of sperm density among eleven academic fertility centers. *Fertil Steril.* 1998;70(1):76-80.
- [75] Handelsman DJ. Sperm output of healthy men in Australia: magnitude of bias due to self-selected volunteers. *Hum Reprod.* 1997;12(12):2701-5.
- [76] Seo JT, Rha KH, Park YS, Lee MS. Semen quality over a 10-year period in 22,249 men in Korea. *Int J Androl.* 2000;23(4):194-8.
- [77] Rasmussen PE, Erb K, Westergaard LG, Laursen SB. No evidence for decreasing semen quality in four birth cohorts of 1,055 Danish men born between 1950 and 1970. *Fertil Steril.* 1997;68(6):1059-64.
- [78] Sripada S, Fonseca S, Lee A, Harrild K, Giannaris D, Mathers E, *et al.* Trends in semen parameters in the northeast of Scotland. *J Androl.* 2007;28(2):313-9.
- [79] Almagor M, Ivnitzi I, Yaffe H, Baras M. Changes in semen quality in Jerusalem between 1990 and 2000: a cross-sectional and longitudinal study. *Arch Androl.* 2003;49(2):139-44.
- [80] Adiga S, Jayaraman V, Kalthur G, Upadhya D, Kumar P. Declining semen quality among south indian infertile men: a retrospective study. *J Hum Reprod Sci.* 2008;1(1):15-8.
- [81] Shine R, Peek J, Birdsall M. Declining sperm quality in New Zealand over 20 years. *N Z Med J.* 2008;121(1287):50-6.
- [82] Feki NC, Abid N, Rebai A, Sellami A, Ayed BB, Guermazi M, *et al.* Semen quality decline among men in infertile relationships: experience over 12 years in the South of Tunisia. *J Androl.* 2009;30(5):541-7.
- [83] Jørgensen N, Vierula M, Jacobsen R, Pukkala E, Perheentupa A, Virtanen HE, *et al.* Recent adverse trends in semen quality and testis cancer incidence among Finnish men. *Int J Androl.* 2011;34(4 Pt 2):e37-48.
- [84] Axelsson J, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Giwercman A. No secular trend over the last decade in sperm counts among Swedish men from the general population. *Hum Reprod.* 2011;26(5):1012-6.
- [85] Fisch H, Goluboff ET. Geographic variations in sperm counts: a potential cause of bias in studies of semen quality. *Fertil Steril.* 1996;65(5):1044-6.
- [86] Iwamoto T, Nozawa S, Yoshiike M, Hoshino T, Baba K, Matsushita T, *et al.* Semen quality of 324 fertile Japanese men. *Hum Reprod.* 2006;21(3):760-5.
- [87] Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ, Liu F, Kruse RL, Hatch M, *et al.* Geographic differences in semen quality of fertile U.S. males. *Environ Health Perspect.* 2003;111(4):414-20.
- [88] Jørgensen N, Carlsen E, Nerømo I, Punab M, Suominen J, Andersen AG, *et al.* East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. *Hum Reprod.* 2002;17(8):2199-208.
- [89] Punab M, Zilaitiene B, Jørgensen N, Horte A, Matulevicius V, Peetsalu A, *et al.* Regional differences in semen qualities in the Baltic region. *Int J Androl.* 2002;25(4):243-52.
- [90] Tsarev I, Gagonin V, Giwercman A, Erenpreiss J. Sperm concentration in Latvian military conscripts as compared with other countries in the Nordic-Baltic area. *Int J Androl.* 2005;28(4):208-14.
- [91] Dhooge W, van Larebeke N, Comhaire F, Kaufman JM. Regional variations in semen quality of community-dwelling young men from Flanders are not paralleled by hormonal indices of testicular function. *J Androl.* 2007;28(3):435-43.
- [92] Paasch U, Salzbrunn A, Glander HJ, Plambeck K, Salzbrunn H, Grunewald S, Stucke J, *et al.* Semen quality in sub-fertile range for a significant proportion of young men from the general German population: a co-ordinated, controlled study of 791 men from Hamburg and Leipzig. *Int J Androl.* 2008;31(2):93-102.